

Évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de la dexmédétomidine comme agent de sédation aux soins intensifs

Victoria Bello, Zoé Thiboutot, Anne Julie Frenette

Résumé

Objectif : Évaluer les données appuyant l'utilisation de la dexmédétomidine pour la sédation postopératoire ainsi que son usage prolongé à l'unité de soins intensifs médicaux.

Sources des données : Une recherche à partir de la base de données Pubmed a été effectuée avec les mots-clés suivants : *dexmedetomidine, soins intensifs, chirurgie cardiaque*.

Sélection des études et extraction des données : Ont été retenues les études prospectives à répartition aléatoire, ayant évalué l'utilisation de la dexmédétomidine dans une population de patients adultes pour la sédation aux soins intensifs avec un marqueur d'efficacité comme objectif primaire. Les études rédigées dans des langues autres que le français ou l'anglais ont été exclues.

Analyse des données : La dexmédétomidine permet d'obtenir un degré de sédation léger à modéré. Cependant, l'utilisation de doses supérieures à celles actuellement recommandées par la monographie ainsi que l'ajout d'autres agents sédatifs s'avèrent souvent nécessaires. La dexmédétomidine possède des propriétés uniques parmi les agents disponibles. Elle permet d'obtenir un degré de sédation léger à modéré, favorise un meilleur contact avec les patients et possède un effet analgésique qui permet de diminuer légèrement les besoins en opiacés, bien que cet effet ne semble pas cliniquement significatif. Pour certains patients ciblés, l'emploi de ce nouvel agent pourrait aider à prévenir la survenue de *delirium*, faciliter les sevrages de ventilation mécanique et possiblement diminuer les durées d'intubation ou de ventilation mécanique.

Conclusion : La dexmédétomidine possède des propriétés pharmacologiques uniques et des avantages démontrés par rapport aux agents actuellement disponibles pour la sédation aux soins intensifs. L'optimisation des pratiques de sédation actuelles est toutefois à prioriser.

Mots clés : Dexmédétomidine, soins intensifs, sédation, *delirium*, ventilation mécanique

Introduction

L'utilisation d'agents sédatifs et d'analgésiques est souvent essentielle pour les patients ventilés mécaniquement. Ces agents permettent de diminuer l'anxiété, de soulager la douleur, de réduire la demande en oxygène et de faciliter la ventilation mécanique. Malgré leurs avantages, ils présentent toutefois des inconvénients maintenant bien reconnus¹⁻⁵. Entre autres, leur utilisation peut contribuer à la survenue de complications importantes, telles que le *delirium*, ainsi que la prolongation des durées de ventilation mécanique et de séjour aux soins intensifs (SI)^{1,5,6}.

Les recommandations portant sur la gestion de la sédation ont beaucoup évolué au cours des dernières décennies. Une approche interdisciplinaire structurée, comprenant l'implantation de protocoles et permettant une évaluation quotidienne des objectifs de sédation est recommandée^{1,7}. Une analgésie optimale est également préconisée avant l'emploi d'agents sédatifs^{1,8-10}. Finalement, on recommande l'utilisation d'échelles de sédation permettant l'atteinte d'objectifs individualisés ainsi que des arrêts de sédation quotidiens, pouvant être couplés à des essais de ventilation spontanée^{1,11-19}.

On tend désormais à viser des degrés de sédation légers, permettant au patient de demeurer calme, d'être facilement éveillé, de collaborer à ses soins et de maintenir un cycle d'éveil/sommeil normal. Certaines conditions plus graves justifient cependant un degré de sédation profond (exemples : pression intracrânienne élevée, choc, syndrome de détresse respiratoire aiguë, bloc neuromusculaire, etc.)¹.

Des données provenant de sondages internationaux et certaines données prospectives soulignent qu'un écart persiste entre les recommandations et les pratiques actuelles de sédation²⁰⁻²⁴. Ainsi, l'éducation et la recherche demeurent importantes et, parallèlement, la quête de l'agent sédatif idéal se poursuit.

Victoria Bello, étudiante en pharmacie, 3^e année, Université Laval

Zoé Thiboutot, B.Pharm., M.Sc., pharmacienne aux soins intensifs, CHUM

Anne Julie Frenette, B.Pharm., M.Sc., pharmacienne aux soins intensifs, HSCM et professeure adjointe de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

La dexmédétomidine est un nouvel agent sédatif, dont l'utilisation pour la sédation postopératoire est approuvée aux États-Unis depuis 1999 et, depuis 2009, disponible sur le marché canadien^{25,28}. De nouvelles données sont disponibles concernant l'emploi de la dexmédétomidine pour des populations de patients bénéficiant de soins strictement médicaux. Les résultats combinés des plus grands essais cliniques ayant évalué l'utilisation de la dexmédétomidine par rapport au midazolam et au propofol pour la sédation aux soins intensifs ont récemment été publiés.

L'objectif général de cet article est de réviser les études cliniques récentes, évaluant l'efficacité et l'innocuité de la dexmédétomidine dans un contexte de sédation aux SI.

Il est à noter que l'utilisation de la dexmédétomidine dans un contexte opératoire ou procédural n'a pas été révisée dans le cadre de cet article.

Méthode

Une recherche à partir de la base de données Pubmed a été effectuée avec les mots-clés suivants : *dexmedetomidine, soins intensifs, chirurgie cardiaque*. La recherche bibliographique a été effectuée sous la supervision d'une bibliothécaire de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Ont été retenues les études prospectives à répartition aléatoire, ayant évalué l'utilisation de la dexmédétomidine dans une population de patients adultes pour la sédation aux SI avec comme objectif primaire un marqueur d'efficacité. Les articles rédigés dans des langues autres que le français ou l'anglais ont été exclus.

Soixante-cinq articles ont été évalués. La consultation des bibliographies des articles retenus s'est faite manuellement en vue d'obtenir des références supplémentaires. Cette consultation a permis l'évaluation de onze études de plus incluses dans une méta-analyse récente²⁹. Finalement, des 76 articles trouvés, 15 répondaient aux critères d'inclusion préalablement déterminés et ont été retenus pour l'analyse après leur validation.

Revue du sujet traité

Propriétés et avantages théoriques de la dexmédétomidine

La dexmédétomidine est un agoniste α_2 -adrénergique hautement sélectif, possédant une affinité pour le récepteur α_2 bien supérieure à celle de la clonidine (affinité $\alpha_2 : \alpha_1 = 1300 : 1$). La dexmédétomidine agit sur les récepteurs présynaptiques pour produire une diminution de la libération de la norépinephrine. L'effet sédatif agit sur le *locus caeruleus*, une des régions cérébrales comprenant la plus grande densité de récepteurs α_2 . Le *locus caeruleus* est le centre de vigilance cérébral, et les propriétés hypnotiques et sédatives des agonistes adrénérgiques centraux lui sont attribuées. Bien que les propriétés

analgésiques de la dexmédétomidine soient moins bien connues, on sait que le *locus caeruleus* est aussi le site d'origine de la voie spinale descendante noradrénergique, une voie importante pour la modulation des neurotransmissions nociceptives. Une portion de l'action antinociceptive est donc supraspinale. Cependant, la dexmédétomidine stimule également les récepteurs α_2 directement à la corne dorsale de la moelle épinière. L'inhibition des signaux nociceptifs par les fibres A δ et C permet une diminution de la relâche de la substance P^{25,28,44-46}.

L'utilisation de la dexmédétomidine est officiellement approuvée aux soins intensifs pour la sédation postopératoire de patients initialement intubés et sous ventilation mécanique. La monographie recommande actuellement une dose de charge facultative allant jusqu'à 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ sur une période de 10 à 20 minutes, suivie d'une perfusion continue de 0,2 à 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{heure}$ pour une durée maximale de 24 heures²⁷.

En théorie, la dexmédétomidine offrirait certains avantages par rapport aux agents sédatifs traditionnellement employés. Elle procure un degré de sédation léger à modéré, permettant un éveil plus prévisible ainsi que l'interaction des patients avec le personnel soignant et leur collaboration aux soins. La dexmédétomidine posséderait également un effet analgésique. De plus, l'utilisation de cet agent serait associée à une incidence moindre de *delirium*. Enfin, contrairement aux agents traditionnellement employés, la dexmédétomidine ne produit aucune dépression respiratoire. Elle pourrait donc être utilisée pour des patients non intubés et pourrait faciliter le sevrage de la ventilation mécanique, diminuer la durée d'intubation ou de ventilation et probablement de séjour aux soins intensifs. Certains effets secondaires sont à prévoir lors de son emploi, principalement un risque accru de bradycardie et d'hypotension^{25,26,28}.

Efficacité clinique

Atteinte du degré de sédation visé

Globalement, les études retenues tendent à démontrer que la dexmédétomidine permet d'atteindre l'objectif de sédation fixé lorsqu'une sédation légère à modérée est souhaitée. Ainsi, la plupart des études paraissant au tableau I démontrent une atteinte de l'objectif de sédation visé équivalente entre la dexmédétomidine et les divers comparateurs^{31,33,34, 38,40,41,47}.

Par contre, au cours de certaines études, menées surtout auprès de populations de patients bénéficiant de soins strictement médicaux, des doses supérieures à celles recommandées par la monographie ont dû être utilisées pour atteindre des degrés de sédation légers à modérés^{31,39-41,47}. De plus, dans la majorité des études, le besoin de doses de sédatifs supplémentaires (midazo-

lam, propofol ou fentanyl) pour l'atteinte du degré de sédation visé était en général plus élevé dans le groupe dexmédétomidine que dans les groupes comparateurs^{33,38-40}. Récemment, lors d'essais cliniques menés à plus large échelle, ayant évalué l'utilisation de la dexmédétomidine pour la sédation aux soins intensifs à ce jour, Jakob et coll. ont noté un score RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) moyen plus élevé ainsi qu'un nombre accru de retraits du sédatif liés à l'inefficacité de la dexmédétomidine par rapport au midazolam et au propofol⁴⁷. Il semble donc peu probable qu'en monothérapie et aux doses actuellement recommandées par la monographie, la dexmédétomidine puisse procurer un degré de sédation suffisant aux patients ventilés mécaniquement. Cette préoccupation est évidemment importante, puisqu'une sédation insuffisante peut entraîner certaines complications. Toutefois, il est rassurant que Tan et coll. n'aient pas noté d'augmentation du risque d'auto-extubation avec la dexmédétomidine par rapport aux comparateurs dans une méta-analyse récente²⁹. La publication de cette méta-analyse précède celle des études MIDEX et PRODEX et n'inclut donc pas leurs résultats.

En outre, il est possible que le profil de sédation distinct procuré par la dexmédétomidine couplé avec l'inexpérience des cliniciens dans l'emploi de ce nouvel agent puisse expliquer une part des résultats notés. Puisque les échelles de sédation sont basées sur les réactions des patients à certains stimuli (la communication verbale et non verbale), il est possible que le personnel soignant ayant œuvré dans le cadre des diverses études ait jugé à tort que la sédation des patients était insuffisante, puisqu'ils étaient faciles à éveiller¹⁵⁻¹⁹. Ainsi, il est intéressant de se questionner sur la pertinence d'utiliser les mêmes échelles et d'appliquer les mêmes objectifs de sédation pour évaluer l'efficacité de la dexmédétomidine par rapport au midazolam ou au propofol. Des études supplémentaires pourront être réalisées afin d'approfondir cette question importante.

Lorsqu'un degré de sédation plus profond est visé, l'atteinte des objectifs est systématiquement plus difficile avec la dexmédétomidine qu'avec les agents traditionnels⁴¹. En effet, même à des doses élevées, la dexmédétomidine ne permet d'atteindre qu'un niveau de sédation léger à modéré⁴⁰. Son emploi ne saurait donc être recommandé pour les patients dont la condition justifie une sédation profonde pendant une certaine période.

Une seule étude a montré une meilleure atteinte de l'objectif de sédation visé avec la dexmédétomidine par rapport au comparateur³⁹. En effet, Panharipande et coll. ont démontré une meilleure atteinte du RASS visé avec la dexmédétomidine par rapport au lorazépam. Cependant, les pratiques de sédation sous-optimales mises en place au cours de cette étude expliquent probablement cette différence. En effet, les doses de dexmédétomidine et de lorazépam employées au départ n'étaient pas équi-

valentes, et les arrêts de sédation quotidiens étaient facultatifs. Les patients du groupe lorazépam ont donc probablement subi une sédation excessive.

Sédation consciente

De par son mécanisme d'action distinct, la dexmédétomidine procure un profil de sédation différent des agents traditionnels. Les patients ayant subi une sédation avec la dexmédétomidine bénéficieraient d'un sommeil plus physiologique, sont plus faciles à éveiller et sont mieux en mesure de communiquer et de collaborer à leurs soins. Les résultats obtenus au cours des différentes études attestent du profil de sédation unique obtenu avec la dexmédétomidine^{31,32,35,40,43,47}.

En effet, Mirski et coll. ont montré, entre autres, un avantage significatif quant à la fonction cognitive des patients ayant subi une sédation avec deux substances successives, le propofol et la dexmédétomidine⁴³. D'autres investigateurs ont noté de meilleures évaluations de l'état des patients par le personnel infirmier^{32,40,47}. Cependant, il semble que ces avantages ne conduisent pas nécessairement à un meilleur taux de satisfaction des patients. Martin et coll. ont rapporté une satisfaction égale des patients ayant subi une sédation avec la dexmédétomidine par rapport au placebo en période postopératoire, le propofol ayant été employé au besoin au cours de l'étude³². Par ailleurs, les résultats obtenus par Corbett et coll. laissent entendre que le taux de satisfaction des patients n'est pas supérieur lors de l'emploi de la dexmédétomidine par rapport au propofol pour la sédation postopératoire. Au contraire, au cours de cette étude, les patients du groupe dexmédétomidine ont rapporté une plus grande difficulté à se reposer et à dormir ainsi qu'un désagrément égal à celui des patients du groupe propofol au moment de l'extubation³⁵.

Enfin, le profil de sédation distinct procuré par la dexmédétomidine porte à se questionner sur le maintien adéquat de l'insu au cours des différentes études cliniques ayant évalué l'emploi de cet agent. Il semble probable que le personnel soignant ayant œuvré avec les patients inclus dans les études ait pu soupçonner quels patients avaient subi une sédation avec la dexmédétomidine.

Analgsie

Plusieurs études ont évalué l'effet analgésique de la dexmédétomidine et sa capacité à diminuer l'usage des opiacés pendant l'intubation ainsi que les complications possibles liées à leur emploi. Bien qu'on attribue fréquemment des propriétés analgésiques à la dexmédétomidine, les résultats des études ne corroborent pas uniformément cette possibilité. Il semble que la dexmédétomidine procure effectivement une légère analgsie, mais que celle-ci est insuffisante pour garantir une diminution cliniquement significative d'analgésiques

Tableau I : Résumé des études portant sur l'utilisation de la dexmédétomidine

| Sédation – Soins intensifs chirurgicaux | | | | | | | |
|---|----------------------------|--|---|--|-----------------------------|------|---|
| Références | Protocoles de recherche | N | DEX | Comparateurs | Objectif | DMU | Protocoles |
| Venn 1999 ³⁰ | ÉRC multicentrique | 105 (DEX = 47; Placebo = 51) | 1 µg/kg en 10 min puis 0,2 - 0,7 µg/kg/h | Placebo | RSS > 2 | 24 h | - MID et MOR permis - Agents à l'étude poursuivis post-extubation ≥ 6 h |
| Venn 2001 ³¹ | ÉRC monocentrique | 20 (DEX = 10; PRO = 10) | 2,5 µg/kg/h en 10 min puis 0,2 - 2,5 µg/kg/h | PRO : ≤ 1 mg/kg en 10 min puis 1-3 mg/kg/h | RSS > 2 | 24 h | - ALFEN permis - Arrêt de la sédation avant l'extubation |
| Martin 2003 ³² | ÉRC multicentrique | 401 (DEX = 203; Placebo = 198) | 1 µg/kg en 10 min puis 0,4 µg/kg/h (0,2 - 0,7 µg/kg/h) | Placebo | RSS ≥ 3 | 24 h | - PRO et MOR permis - Agents à l'étude poursuivis post-extubation ≥ 6 h |
| Herr 2003 ³³ | ÉRC ouverte multicentrique | 295 (DEX = 148; PRO = 147) | 1 µg/kg en 20 min puis 0,4 µg/kg/h (0,2 - 0,7 µg/kg/h) | PRO : Utilisation non standardisée | RSS ≥ 3 | 24 h | - PRO et MOR permis - Agent à l'étude poursuivi post-extubation ≥ 6 h |
| Elbaradie 2004 ³⁴ | ÉRC ouverte monocentrique | 60 (DEX = 30; PRO = 30) | 2,5 µg/kg/h en 10 min puis 0,2 - 0,5 µg/kg/h | PRO : 1 mg/kg puis 0,5-1 mg/kg/h | RSS 2-5 | 36 h | - FENTA permis - Arrêt de la sédation avant l'extubation |
| Corbett 2005 ³⁵ | ÉRC ouverte monocentrique | 89 (DEX = 43; PRO = 46) | 1 µg/kg en 15 min puis 0,4 µg/kg/h (0,2 - 0,7 µg/kg/h) | PRO : 5 µg/kg/min (5 - 75 µg/kg/min) | RSS 5 pdt 2 h, puis RSS 3-4 | 48 h | - MID et MOR permis - Arrêt du PRO avant l'extubation, DEX poursuivie ad 1 h post-extubation |
| Wahlander 2005 ³⁶ | ÉRC monocentrique | 28 (DEX = 14; placebo = 14) | 0,5 µg/kg en 20 min puis 0,4 µg/kg/h (0,4 - 0,7 µg/kg/h) | Placebo | VAS ≤ 3 | 24 h | - Analgésie épidurale BUPI - BUPI, FENTA, KETO permis pour VAS ≤ 3 |
| Maldonado 2009 ³⁷ | ÉRC ouverte monocentrique | 118 (DEX = 30; PRO = 30; MID = 30) | 0,4 µg/kg en 20 min puis 0,2 - 0,7 µg/kg/h | PRO : 25-50 µg/kg/min MID : 0,5-2 mg/h | RSS 3 | 24 h | - FENTA, HALO, LOR permis - Arrêt du PRO et du MID avant l'extubation, DEX poursuivie |
| Shehabi 2009 ³⁸ | ÉRC multicentrique | 306 (DEX = 152; MOR = 147) | 0,1 - 0,7 µg/kg/h | MOR : 10-70 µg/kg/h | MAAS 2-4 | 48 h | - PRO, MOR permis |

Tableau I : Résumé des études portant sur l'utilisation de la dexmédétomidine (suite)

| Sédation – Soins intensifs médicaux | | | | | | | |
|-------------------------------------|--|---|---|---|-------------------------------|-----------------|--|
| Références | Protocoles de recherche | N | DEX | Comparateurs | Objectif | DMU | Protocoles |
| Pandhari-pande 2007 ³⁹ | ÉRC multicentrique | 106 (DEX = 52; LOR = 51) | 0,15 µg/kg/h (0,15 - 1,5 µg/kg/h) | LOR : 1 mg/h (1-10 mg/h) | RASS (choisi par l'équipe) | 120 h | - FENTA, MID permis - Arrêts facultatifs de sédation |
| Riker 2009 ⁴⁰ | ÉRC multicentrique | 375 (DEX = 244; MID = 122) | 1 µg/kg (dose de charge facultative) puis 0,8 µg/kg/h (0,2 - 1,4 µg/kg/h) | 0,05 mg/kg (dose de charge facultative) puis 0,06 mg/kg/h MID : 0,02-0,1 mg/kg/h | RASS -2 à +1 | 30 j | - FENTA, PRO, HALO permis - Éveils quotidiens - Arrêt de la sédation avant |
| Ruokonon 2009 ⁴¹ | ÉRC pilote multicentrique de non-infériorité | 85 (DEX = 41; Traitements standards = 44 - PRO = 28; MID = 16) | 0,8 µg/kg/h (0,25 - 1,4 µg/kg/h) | PRO : 2,4 mg/kg/h (0,8 -4,0 mg/kg/h) MID : Bolus puis perfusion au besoin 0,12 mg/kg/h (0,04 - 0,2 mg/kg/h) | RASS (choisi par l'équipe) | 14 j | - FENTA, PRO, MID permis - Arrêts de sédation |
| Reade 2009 ⁴² | ÉRC pilote ouverte monocentrique | 20 (DEX = 10; HALO = 10) | 1 µg/kg (dose de charge facultative) puis 0,2 - 0,7 µg/kg/h | HALO : 2,5 mg (dose de charge facultative) puis 0,5-2 mg | Aucun | Aucune | - Autres agents analgésiques et sédatifs permis - Agents à l'étude poursuivis post-extubation |
| Mirski 2010 ⁴³ | ÉRC en chassé-croisé monocentrique | 30 (DEX = 30; PRO = 30) | 0,2 - 0,7 µg/kg/h | PRO : 20-70 µg/kg/min | RASS 0 à +1 | quelques heures | - FENTA permis |
| Jakob 2012 ⁴⁷ | 2 ÉRC multicentriques | 500 (MIDEX : DEX = 249; MID = 251) 498 (PRODEX : DEX = 251; PRO = 247) | 0,2 - 1,4 µg/kg/h | MID : 0,03-0,2 mg/kg/heure PRO : 0,3-4 mg/kg/heure | RASS -3 à 0 | 14 j | - FENTA, PRO (essai MIDEX), MID (essai PRODEX) permis - Éveils et essais de ventilation spontanée quotidiens - Arrêt de la sédation avant l'extubation |

DEX = dexmédétomidine ; N = nombre de personnes réparties aléatoirement ; DMU = durée maximale d'utilisation du sédatif ; ÉRC = Étude à répartition aléatoire comparative ; RSS = Ramsay Sedation Scale ; MID = midazolam ; MOR = morphine ; PRO = propofol ; ALFEN = alfentanil ; FENTA = fentanyl ; VAS = Visual Analog Scale ; BUPU = bupivacaine ; KÉTO = kétorolac ; HALO = halopéridol ; LOR = lorazépam ; MASS = Motor Activity Assessment Scale ; RASS = Richmond Agitation Sedation Scale

supplémentaires et, surtout, des complications liées à leur utilisation.

Certains investigateurs ont démontré des diminutions statistiquement significatives du recours à des opiacés, cependant, surtout si l'on exclut les études ayant eu le placebo comme comparateur, les différences notées semblent souvent cliniquement peu significatives^{30-34,36,37}. D'autre part, dans certaines études, l'emploi de la dexmédétomidine a été associé à un besoin égal ou même supérieur du besoin en opiacés^{35,38-41,47}. Certaines hypothèses peuvent être soulevées à cet égard. Les patients sous dexmédétomidine étaient peut-être plus en mesure de communiquer leur douleur et de demander une analgésie supplémentaire ou, tout simplement, les opiacés étaient employés par le personnel soignant pour leurs propriétés sédatives.

Delirium

Quelques investigateurs ont évalué l'effet de la dexmédétomidine sur l'incidence de *delirium*. Le *delirium* aux SI est associé à une augmentation de la morbidité et de la mortalité dans les six mois, à un accroissement des coûts de santé ainsi qu'à un déclin cognitif à plus long terme⁴⁸⁻⁵⁰. Le *delirium* est une complication fréquente en période postopératoire, mais encore davantage parmi les patients admis aux SI pour une condition médicale aiguë⁴⁸.

Maldonado et coll. ont démontré une diminution de l'incidence de *delirium* parmi les patients ayant reçu de la dexmédétomidine par rapport à ceux sous propofol et midazolam en période postopératoire d'une chirurgie cardiaque. Ces patients étaient considérés comme sujets à un risque de *delirium* élevé³⁷. Contrairement à Maldonado et coll., Shehabi et coll. n'ont pas noté d'avantage statistiquement significatif en présence de la dexmédétomidine par rapport à la morphine dans la survenue de *delirium* après une chirurgie cardiaque. Cependant, une sous-analyse définie *a priori* a montré une diminution de l'incidence de *delirium* dans le groupe de patients ayant nécessité un soutien hémodynamique avec un ballon intra-aortique³⁸. Ainsi, la dexmédétomidine pourrait aider à prévenir la survenue de *delirium* en période postopératoire pour certains patients davantage exposés à subir cette complication.

Dans une population bénéficiant principalement de soins strictement médicaux, Pandharipande et coll. ont montré une augmentation significative du nombre de jours sans *delirium* ni coma (objectifs combinés) lors de l'emploi de la dexmédétomidine par rapport au lorazépam. Cependant, le nombre de jours sans *delirium* était semblable entre les groupes, et l'avantage était dû à une augmentation du nombre de jours sans coma. De plus, le comparateur choisi et les pratiques de sédation mises en place au cours de l'étude présentaient certaines limites, de plus, les patients du groupe comparateur ont reçu une

surdose de sédatif³⁹. En outre, Riker et coll. ont montré une diminution significative de la prévalence et de la durée du *delirium* lors de l'emploi de la dexmédétomidine par rapport au midazolam, une benzodiazépine possédant une demi-vie moins longue que le lorazépam⁴⁰. Enfin, Jakob et coll. n'ont noté aucune différence dans la prévalence de *delirium* 48 heures après l'arrêt de la dexmédétomidine, du midazolam ou du propofol. Toutefois, l'évaluation du *delirium* dans cette dernière étude ne faisait pas partie des objectifs principaux, et chaque patient n'a été évalué qu'une seule fois après l'arrêt de la sédation⁴⁷.

Sevrage du ventilateur et durée de ventilation mécanique

Contrairement aux agents sédatifs actuellement disponibles, la dexmédétomidine ne cause aucune dépression respiratoire. Elle pourrait ainsi faciliter le sevrage du ventilateur et contribuer à diminuer les durées d'intubation ou de ventilation mécanique.

Des investigateurs ont évalué si l'emploi de la dexmédétomidine pouvait contribuer à diminuer les durées d'intubation en période postopératoire. La majorité n'a noté aucune différence dans les durées de sevrage et les durées d'intubation^{30-32,34,35,37}. Herr et coll. ont noté une diminution de la durée d'intubation avec la dexmédétomidine par rapport au propofol dans un sous-groupe de patients ayant eu une durée de ventilation prolongée. Par contre, il s'agissait d'une étude ouverte³³. De la même façon Shehabi et coll. ont montré une diminution cliniquement très peu significative des durées d'intubation avec la dexmédétomidine par rapport à la morphine³⁸. Il semble donc que la dexmédétomidine ne procure pas d'avantages importants quant aux durées de sevrage et d'intubation en période postopératoire. Ceci pourrait s'expliquer par une courte durée d'intubation pour les patients ayant subi une chirurgie sans complication. Le propofol est actuellement l'agent sédatif le plus souvent utilisé dans ce contexte¹. Sa courte durée d'action permet d'éviter efficacement d'inutiles prolongations de ventilation⁵¹. Certains patients ciblés, plus sensibles à la dépression respiratoire entraînée par les agents sédatifs traditionnels, pourraient peut-être bénéficier davantage de la dexmédétomidine en période postopératoire (exemples : obésité, apnée du sommeil, maladie pulmonaire obstructive chronique). Cette question devra cependant faire l'objet d'autres études.

Dans la population bénéficiant de soins strictement médicaux, Pandharipande et coll. n'ont montré aucune différence du nombre de jours sans ventilation mécanique en présence de dexmédétomidine par rapport au lorazépam³⁹. Riker et coll. ont noté une diminution des durées de ventilation moyennes de 1,9 jour avec la dexmédétomidine par rapport au midazolam⁴⁰. Cette différence n'a cependant pas mené à une diminution de

la durée de séjour aux SI. Ruokonen et coll. n'ont noté aucune différence de durées de ventilation⁴¹. Enfin, au cours d'une étude pilote, Reade et coll. ont évalué l'utilisation de la dexmédétomidine par rapport à l'halopéridol dans un groupe de patients dont le sevrage de la ventilation était compliqué par un degré d'agitation élevé. Une diminution du temps médian avant l'extubation ainsi que du temps avant le congé des SI a été notée. Il s'agit cependant de résultats exploratoires⁴². Enfin, dans la plus grande étude ayant évalué l'utilisation de la dexmédétomidine aux soins intensifs, Jakob et coll. ont noté une diminution significative de la durée de ventilation mécanique en présence de la dexmédétomidine par rapport au midazolam, mais aucune différence par rapport au propofol. Cependant, la durée maximale d'utilisation de la dexmédétomidine était de 14 jours, et les agents sédatifs utilisés après cette période pourraient avoir contribué à estomper les effets de la dexmédétomidine sur les durées de ventilation. Une analyse *post hoc* a révélé des diminutions significatives des durées d'intubation de patients sous dexmédétomidine par rapport au midazolam et au propofol. Aucune différence de durées de séjour aux soins intensifs et de durées d'hospitalisation n'a été notée⁴⁷.

Innocuité

Les effets indésirables principalement notés au cours des études comportent une hypertension transitoire due à un effet périphérique initial lors de l'administration des bolus ainsi qu'un risque accru de bradycardie et d'hypotension^{30-36,38-41,47}. La plupart du temps, ces effets indésirables sont légers et ne nécessitent pas d'intervention. L'innocuité des doses de dexmédétomidine allant jusqu'à 1,5 µg/kg/heure sur des périodes prolongées de plus de 24 heures a été évaluée, et les données obtenues sont rassurantes. En effet, les études à répartition aléatoire ne semblent pas démontrer d'effet cardiovasculaire grave^{39-41,47}. Dans leur méta-analyse, Tan et coll. ont noté un risque de accru de bradycardie lors de l'utilisation de bolus et de doses supérieures ou égales à 0,7 µg/kg/heure²⁹. Un cas de bradycardie grave allant jusqu'à un arrêt cardio-respiratoire chez un patient en situation postopératoire d'une réparation de l'aorte abdominale a récemment été publiée⁵². Il est à noter que ce patient a subi un infarctus du myocarde trois jours après l'opération⁵².

Des réactions de sevrage sont très rarement notées lors de l'arrêt brusque de la dexmédétomidine, quant aux hypertensions ou aux tachycardies rebonds, elles n'ont pas été observées dans les études cliniques^{26,28,47}. Cependant, cette préoccupation demeure et devrait faire

l'objet d'évaluations spécifiques, puisque l'hypertension rebond et les réactions de sevrage sont décrites en présence de clonidine utilisée dans un contexte d'analgésie spinale^{53,54}.

Conclusion

La dexmédétomidine offre des propriétés uniques parmi les agents actuellement disponibles pour la sédation aux SI. Des données permettent d'évaluer son utilisation en période postopératoire ainsi que son utilisation prolongée pour la sédation aux soins intensifs. Les résultats récemment publiés de deux études d'envergure, PRODEX et MIDEX, ayant comparé respectivement la dexmédétomidine au propofol et au midazolam, nous fournissent davantage de données sur l'efficacité et l'innocuité de la dexmédétomidine dans la population bénéficiant de soins strictement médicaux.

La dexmédétomidine permet d'obtenir un degré de sédation léger et modéré. L'utilisation de doses supérieures à celles actuellement recommandées par la monographie ou l'utilisation d'autres agents s'avèrent souvent nécessaires pour les populations de patients bénéficiant de soins strictement médicaux. La dexmédétomidine permet un meilleur contact avec les patients et possède un effet analgésique qui permet de diminuer légèrement les besoins en opiacés, bien que cela ne semble pas cliniquement significatif. Pour certains patients ciblés, l'emploi de ce nouvel agent pourrait prévenir la survenue de *delirium*, faciliter le sevrage de la ventilation mécanique et probablement diminuer les durées d'intubation ou de ventilation mécanique, surtout par rapport aux benzodiazépines. La dexmédétomidine est associée à un risque accru de bradycardie et d'hypotension, nécessitant rarement une intervention.

Les pratiques de sédation actuelles doivent être optimisées avec le recours systématisé aux protocoles de sédation, aux arrêts de sédation quotidiens et aux protocoles de sevrages de ventilation mécanique. Les plus grands avantages de la dexmédétomidine sur la survenue de *delirium* ainsi que sur les durées de ventilation mécanique et de séjour aux SI restent certainement à démontrer dans un avenir proche. Des données supplémentaires ainsi qu'une expérience plus grande de l'emploi de la dexmédétomidine permettront de mieux situer sa place pour la sédation postopératoire ainsi que pour la sédation à l'unité de SI médicaux.

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Tableau II : Résumé des résultats des études portant sur l'utilisation de la dexmédétomidine

| Sédation – Soins intensifs chirurgicaux | | | |
|---|---|--|---|
| Références | Objectifs primaires | Autres résultats | Commentaires |
| Venn 1999 ³⁰ | <ul style="list-style-type: none"> - ↓ Utilisation de MID (DEX 4,9 vs placebo 23,7 µg/kg/h, p = 0,027); - ↓ Utilisation de MOR (DEX 11,2 vs placebo 21,5 µg/kg/h, p = 0,0006). | <ul style="list-style-type: none"> - Aucune différence significative dans les durées de sevrage et d'intubation; - ↑ Bradycardie, hypotension. | <ul style="list-style-type: none"> - Différence dans le besoin de MOR cliniquement peu significative; - Effets indésirables plus fréquents lors de l'utilisation de bolus. |
| Venn 2001 ³¹ | <ul style="list-style-type: none"> - Aucune différence dans les scores RSS moyens (DEX 5 vs PRO 5, p = 0,68); - Aucune différence dans les proportions de temps avec un score RSS idéal (2-4) (DEX 46,3 % vs PRO 49,1 %); - ↓ Utilisation d'ALFEN; (DEX 0,8 mg/h vs PRO 2,5 mg/h, p = 0,004). | <ul style="list-style-type: none"> - Aucune différence dans les temps d'extubation (entre l'arrêt de la sédation et l'extubation); - ↑ Souvenir de la durée de séjour aux SI mais aucune différence dans le souvenir de la durée de ventilation mécanique; - ↑ Bradycardie. | <ul style="list-style-type: none"> - Étude limitée par la taille d'échantillon; - Maintien de l'aveugle non détaillé et peu probable étant donné le comparateur (PRO); - Objectifs primaires et secondaires pas clairement annoncés. |
| Martin 2003 ³² | <ul style="list-style-type: none"> - ↓ Besoin en PRO pour maintenir le RSS visé durant la ventilation (DEX 8,6 vs placebo 65,6 mg/h, p < 0,001). | <ul style="list-style-type: none"> - ↓ Utilisation de MOR; - Aucune différence dans les durées de sevrage et les durées d'intubation; - Amélioration de l'évaluation par le personnel infirmier; - Satisfaction semblable des patients; - ↑ Bradycardie, hypotension; - Aucun effet rebond à l'arrêt des perfusions. | <ul style="list-style-type: none"> - Bonne validité externe; - Différence dans le besoin de MOR cliniquement peu significative. |
| Herr 2003 ³³ | <ul style="list-style-type: none"> - Aucune différence dans les scores RSS moyens (DEX 4,5 vs PRO 4,7 p = 0,259); - Utilisation supplémentaire de PRO nécessaire pour 11 % des patients du groupe DEX (dose moyenne totale de PRO : DEX 2,08 mg/h vs PRO 97,56 mg/h). | <ul style="list-style-type: none"> - ↓ Utilisation de MOR; - Aucune différence dans les durées de sevrage et d'intubation; - ↓ Durées d'intubation pour les patients avec une ventilation mécanique prolongée (75^e percentile); - ↑ Hypertension (avec les bolus). | <ul style="list-style-type: none"> - Étude ouverte; - Différence dans le besoin de MOR cliniquement peu significative. |
| Elbaradie 2004 ³⁴ | <ul style="list-style-type: none"> - Aucune différence dans les scores RSS moyens (DEX 4 vs PRO 4,1, p = 0,59). | <ul style="list-style-type: none"> - ↓ Utilisation de FENTA; - Aucune différence dans les durées d'intubation; - Aucune différence dans les niveaux d'IL-6 et de cortisol; - ↑ Bradycardie. | <ul style="list-style-type: none"> - Étude ouverte, limitée par la taille d'échantillon; - Différence dans le besoin de FENTA cliniquement peu significative. |
| Corbett 2005 ³⁵ | <ul style="list-style-type: none"> - Aucune différence des annésies; - ↓ Durée perçue de ventilation mécanique (p = 0,044), aucune différence dans la durée perçue et de séjour aux SI; - ↓ Confort, ↓ capacité de se reposer et de dormir; - Aucune différence dans le désagrément associé à l'extubation. | <ul style="list-style-type: none"> - Degré de sédation moyen; - Aucune différence dans l'utilisation de MID ou de MOR; - Aucune différence dans les durées de ventilation et de séjour aux SI; - ↑ Bradycardie, hypotension, ↑ utilisation de colloïdes. | <ul style="list-style-type: none"> - Étude ouverte; - Seule étude ayant évalué les perceptions des patients comme objectif primaire, avec une bonne justification de la taille d'échantillon. |

Tableau II : Résumé des résultats des études portant sur l'utilisation de la dexmédétomidine (suite)

| Sédation – Soins intensifs chirurgicaux | | | |
|---|---|---|--|
| Références | Objectifs primaires | Autres résultats | Commentaires |
| Wahlender 2005 ³⁶ | - Aucune différence dans la fréquence d'utilisation supplémentaire de BUPI (DEX 7,5 vs placebo 9,2, p = 0,058); - ↓ Recours à une augmentation du débit de la perfusion épidurale (DEX 0 vs placebo 7, p = 0,001). | - ↓ Utilisation de FENTA; - ↓ Rétention de CO ₂ (↓ PaCO ₂); - ↑ Bradycardie, hypotension. | - Étude limitée par la taille d'échantillon; - ↓ PaCO ₂ cliniquement peu significative; - Ne permet pas de statuer sur l'innocuité de la DEX employée avec une analgésie épidurale (↑ potentielle du risque de bradycardie et d'hypotension, effet sympatholytique pourrait être potentialisé). |
| Maldonado 2009 ³⁷ | - ↓ Incidence de <i>delirium</i> (DEX 3 %; vs PRO 50 % vs MID 50 %, p < 0,001). | - Aucune différence dans la durée d'intubation; - ↓ Utilisation de FENTA comparativement au MID; - Aucune différence de durées de séjour aux SI et d'hospitalisation. | - Étude ouverte; - Sélection de patients en chirurgie sujets à un risque élevé de <i>delirium</i> (remplacements valvulaires); - Plusieurs patients exclus de l'étude (plus nombreux dans le groupe DEX); - Analyse <i>per-protocol</i> . |
| Shehabi 2009 ³⁸ | - Aucune différence significative dans l'incidence de <i>delirium</i> (DEX 8,6 % vs MOR 15 %, p = 0,088). | - Aucune différence dans l'atteinte du degré de sédation visé; - ↓ Durée du <i>delirium</i> ; - ↓ Incidence de <i>delirium</i> chez les patients ayant nécessité un ballon intra-aortique; - ↓ Durée d'intubation (chez les patients avec des durées de ventilation mécanique prolongées, c.-à-d. > 12 h, > 18 h); - Utilisation comparable de PRO et de MOR dans les groupes, ↑ utilisation de MID; - ↓ Bradycardie, ↓ hypotension, ↓ norépinéphrine. | - La diminution de la durée d'intubation notée n'est pas cliniquement significative (différence absolue de 1 h). |
| Sédation – Soins intensifs médicaux | | | |
| Références | Objectifs primaires | Autres résultats | Commentaires |
| Pandharpande 2007 ³⁹ | - ↓ Nombre de jours médian sans <i>delirium</i> ou coma (DEX 7 vs LOR 3, p = 0,01); - ↓ Nombre de jours médian sans coma (DEX 10 vs LOR 8, p < 0,001), aucune différence significative dans le nombre de jours médian sans <i>delirium</i> (DEX 9 vs LOR 7, p = 0,09); - ↓ Atteinte du score RASS visé (DEX 67 % vs LOR 55 %, p = 0,008). | - ↓ Utilisation de FENTA; - Aucune différence dans le nombre de jours sans ventilation mécanique; - Aucune différence dans les durées de séjour aux SI et d'hospitalisation; - Aucune différence dans les évaluations cognitives après le congé des SI; - Aucune différence dans la mortalité à 28 jours et à 12 mois; - ↓ Bradycardie; - 4 auto-extubations dans le groupe DEX vs 2 dans le groupe LOR. | - Mauvais comparateur (Malgré que le LOR soit recommandé dans les lignes directrices de la SCCM, les perfusions continues sont peu utilisées. De plus, les arrêts de sédation étaient facultatifs. Les doses de DEX et de LOR employées au départ ne semblent pas équivalentes); - Modification de l'objectif primaire (avant le début du recrutement); - La supériorité notée pour de l'objectif primaire est expliquée par un plus grand nombre de patients sursédationnés dans le groupe LOR. |

Tableau II : Résumé des résultats des études portant sur l'utilisation de la dexmédétomidine (suite)

| | | | |
|--------------------------------|---|---|---|
| Riker 2009 ⁴⁰ | - Aucune différence dans l'atteinte du score RASS visé (DEX 77,3 % vs MID 75,1 %, p = 0,18) | - ↓ Prévalence et durée du <i>delirium</i> ; - Utilisation semblable de FENTA et ↑ de l'utilisation de MID; - Meilleure évaluation par le personnel infirmier; - ↓ Durée de ventilation mécanique; - Aucune différence dans la durée de séjour aux SI; - Aucune différence dans la mortalité à 30 j; - ↓ Bradycardie, aucun événement d'hypertension ou de tachycardie rebond noté, ↓ infections, ↑ hyperglycémies. | - Bonnes pratiques de sédation permettant d'apprécier les avantages supplémentaires apportés par la DEX; - Degrés de sédation légers visés; - La taille d'échantillon permettait de détecter une différence d'environ 1,5 h par jour par rapport à l'objectif primaire; - 61 % des patients ont reçu une dose de DEX > 0,7 µg/kg/h; - 80 % des patients ont reçu la DEX pendant plus de 24 h. |
| Ruokonen 2009 ⁴¹ | - Non-infériorité non confirmée pour l'atteinte du score RASS visé (DEX 64 % vs traitements standards 63 %, DEX/traitements standards = 0,97 IC 95 % 0,79 – 1,15); - Aucune différence dans les durées de séjour aux SI (DEX 6,6 vs traitements standards 6,8, p = 0,275) | - Moins bonne atteinte du RASS visé avec la DEX si des niveaux de sédation profonds étaient désirés; - Aucune différence dans l'utilisation de FENTA ou de sédatifs; - Aucune différence dans les durées de ventilation mécanique ou d'hospitalisation; - ↑ scores SOFA au jour 2 (reflétant une utilisation supérieure de vasopresseurs/inotropes); | - Étude pilote; - Bonnes pratiques de sédation mises en place; - Plusieurs analyses <i>post-hoc</i> effectuées. |
| Reade 2009 ⁴² | - ↓ Temps médian avant l'extubation (DEX 19,9 h vs HALO 42,5 h, p = 0,016) | - ↓ Temps avant le congé des SI; - ↓ Temps avant l'atteinte du degré de sédation visé; - ↓ Utilisation de PRO. | - Étude pilote ouverte; - Pas de dépistage formel du <i>delirium</i> , DEX et HALO administrés pour le traitement d'agitation non spécifique; - HALO rarement utilisé en perfusion continue. |
| Mirski 2010 ⁴³ | - ↑ ACE avec la DEX (6,81, p = 0,018) ↓ ACE avec le PRO (-12,38, p < 0,001); - Différence dans l'ACE entre la DEX et le PRO = 19,19, p < 0,001; - Effets similaires chez les patients sans neurolésions et neurolésés | - Aucune différence dans la survenue de <i>delirium</i> ; - Aucune différence dans l'utilisation de FENTA; - Aucune différence dans la survenue d'effets indésirables. | - ÉRC en chassé-croisé en période de <i>washout</i> appropriée; - Résultats transposables aux patients éloignés de leur phase aiguë. |
| Jakob 2012 ⁴⁷ | - Aucune différence dans l'atteinte du score RASS visé (sans recours à des agents de secours) (DEX 60,7 % vs MID 56,6 %, ratio = 1,07, p = 0,15, DEX 64,6 % vs PRO 64,7 %, ratio = 1,00, p = 0,97); - ↓ durées de ventilation mécanique par rapport au MID (DEX 123 h vs MID 164 h, p = 0,03) - aucune différence dans les durées de ventilation mécanique par rapport au PRO (DEX 97 h vs PRO 118 h, p = 0,24) | - Aucune différence dans les durées de séjour aux soins intensifs; - Meilleure évaluation par le personnel infirmier; - Score RASS moyen plus élevés dans le groupe DEX, davantage d'arrêts en raison de l'inefficacité; - ↓ durées d'intubation (analyse <i>post-hoc</i>) ↑ risque d'hypotension et de bradycardie par rapport au MID, aucune différence par rapport au PRO. | - Études d'envergure permettant d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la DEX à plus fortes doses sur des périodes prolongées par rapport au midazolam et au propofol; - Excellentes pratiques de sédation permettant d'apprécier les avantages supplémentaires apportés par la DEX; - Degrés de sédation légers visés; - Analyse <i>post-hoc</i> (durées d'intubation). |

MID = midazolam ; DEX = dexmédétomidine ; MOR = morphine ; RSS = Ramsay Sedation Scale ; PRO = propofol ; ALFEN = alfentanil ; SI = soins intensifs ; FENTA = fentanyl ; BUPI = bupivacaïne ; LOR = lorazépam ; RASS = Richmond Agitation Sedation Scale ; SCCM = Society of Critical Care Medicine ; SOFA Sequential Organ Failure Assessment ; HALO = halopéridol ; ACE = Adapted Cognitive Exam

Pour toute correspondance :
 Anne Julie Frenette
 Hôpital Sacré-Cœur de Montréal
 5400, boulevard Gouin Ouest
 Montréal (Québec) H4J 1C5
 Téléphone : 514 338-2222, poste 3874
 Télécopieur : 514 338-3200
 Courriel : anne.julie.frenette@umontreal.ca

Références

- Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET et coll. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-41.
- Tayar J, Jabbour G, Saggi SJ. Severe hyperosmolar metabolic acidosis due to a large dose of intravenous lorazepam. *N Engl J Med* 2002;346:1253-4.
- Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007;62:690-701.
- Fong JJ, Sylvia L, Ruthazer R, Schumaker G, Kcomt M, Devlin JW. Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome. *Crit Care Med* 2008;36:2281-7.
- Arnold HM, Hollands JM, Skrupky LP, Mice ST. Optimizing sustained use of sedation in mechanically ventilated patients: focus on safety. *Curr Drug Saf* 2010;5:6-12.
- Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS et coll. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006;104:21-6.
- Sessler CN, Pedram S. Protocolized and target-based sedation and analgesia in the ICU. *Crit Care Clin* 2009;25:489-513, viii.
- Breen D, Karabinis A, Malbrain M, Morais R, Albrecht S, Jarvig IL et coll. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial [IS-RCTN47583497]. *Crit Care* 2005;9:R200-10.
- Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I et coll. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med* 2001;29:2258-63.
- Gelinas C, Fillion L, Puntillo KA, Viens C, Fortier M. Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. *Am J Crit Care* 2006;15:420-7.
- Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W et coll. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;27:2609-15.
- Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT et coll. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-34.
- Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-7.
- Mehta S, Burry L, Martinez-Motta JC, et coll. A randomized trial of daily awakening in critically ill patients managed with a sedation protocol: a pilot trial. *Crit Care Med* 2008;36:2092-9.
- Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alfaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974;2:656-9.
- Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999;27:1325-9.
- Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M, Nerenz DR, Peterson E, Jankowski M et coll. Motor Activity Assessment Scale: a valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:1271-5.
- Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S et coll. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003;289:2983-91.
- De Jonghe B, Cook D, Griffith L, Appere-de-Vecchi C, Guyatt G, Theron V et coll. Adaptation to the Intensive Care Environment (ATICE): development and validation of a new sedation assessment instrument. *Crit Care Med* 2003;31:2344-54.
- Rhoney DH, Murry KR. National survey of the use of sedating drugs, neuromuscular blocking agents, and reversal agents in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003;18:139-45.
- Mehta S, Burry L, Fischer S, Martinez-Motta JC, Hallett D, Bowman D et coll. Canadian survey of the use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34:374-80.
- Patel RP, Gambrell M, Speroff T, Scott TA, Pun BT, Okahashi J et coll. Delirium and sedation in the intensive care unit: survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals. *Crit Care Med* 2009;37:825-32.
- Payen JF, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou JL et coll. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology* 2007;106:687-95; quiz 891-2.
- Burry L PM, Williamson D, Cook D, Wong Z, Rodrigues H, Hallett D, Ethier C, Markel S, Quittnat F, Ferguson N, Mehta S. A prospective evaluation of sedative, analgesic, anti-psychotic and paralytic practices in Canadian mechanically ventilated adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179.
- Gerlach AT, Dasta JF. Dexmedetomidine: an updated review. *Ann Pharmacother* 2007;41:245-52.
- Gerlach AT, Murphy CV, Dasta JF. An updated focused review of dexmedetomidine in adults. *Ann Pharmacother* 2009;43:2064-74.
- Hospira. Monographie de la dexmédétomidine (Précédex). In: Hospira, ed. St-Laurent, Québec, Décembre 2009.
- Guintier JR, Kristeller JL. Prolonged infusions of dexmedetomidine in critically ill patients. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:1246-53.
- Tan JA, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010;36:926-39.
- Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Brealey D, Caudwell E, Naughton C et coll. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999;54:1136-42.
- Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 2001;87:684-90.
- Martin E, Ramsay G, Mantz J, Sum-Ping ST. The role of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003;18:29-41.
- Herr DL, Sum-Ping ST, England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:576-84.
- Elbaradie S, El Mahalawy FH, Solyman AH. Dexmedetomidine vs. propofol for short-term sedation of postoperative mechanically ventilated patients. *J Egypt Natl Canc Inst* 2004;16:153-8.
- Corbett SM, Rebeck JA, Greene CM, Callas PW, Neale BW, Healey MA et coll. Dexmedetomidine does not improve patient satisfaction when compared with propofol during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2005;33:940-5.
- Wahlender S, Frumento RJ, Wagener G, Saldana-Ferretti B, Joshi RR, Playford HR et coll. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study of dexmedetomidine as an adjunct to epidural analgesia after thoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:630-5.
- Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009;50:206-17.
- Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, Chen J et coll. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine Compared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology* 2009;111:1075-84.
- Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR et coll. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2644-53.
- Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F et coll. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301:489-99.
- Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, Nunes S, Kaukonen M, Shepherd ST et coll. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2009;35:282-90.
- Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WR, Bellomo R. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care* 2009;13:R75.
- Mirski MA, Lewin JJ, 3rd, Ledroux S, Thompson C, Murakami P, Zink EK et coll. Cognitive improvement during continuous sedation in critically ill, awake and responsive patients: the Acute Neurological ICU Sedation Trial (ANIST). *Intensive Care Med* 2010;36:1505-13.
- Hunter JC, Fontana DJ, Hedley LR, Jasper JR, Lewis R, Link RE et coll. Assessment of the role of alpha2-adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br J Pharmacol* 1997;122:1339-44.
- Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2001;14:13-21.
- Kuraishi Y, Hirota N, Sato Y, Kaneko S, Satoh M, Takagi H. Noradrenergic inhibition of the release of substance P from the primary afferents in the rabbit spinal dorsal horn. *Brain Res* 1985;359:177-82.
- Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Saraphojja T, Garratt C, Pocock SJ et coll. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012;307:1151-60.
- Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 2008;12 Suppl 3:S3.
- Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr et coll. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004;291:1753-62.
- Girard TD JJ, Pandharipande PP, Thompson JL, Shintani AK, Ely EW. Duration of Delirium as a Predictor of Long-Term Cognitive Impairment in Survivors of Critical Illness. *Am J Resp Crit Care Med* 2009;179:A5477.
- Hall RI, Sandham D, Cardinal P, Tweeddale M, Moher D, Wang X et coll. Propofol vs midazolam for ICU sedation : a Canadian multicenter randomized trial. *Chest* 2001;119:1151-9.
- Gerlach AT, Murphy CV. Dexmedetomidine-associated bradycardia progressing to pulseless electrical activity: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2009;29:1492.
- Fitzgibbon D, Rapp S, Butler S, et coll. Rebound hypertension and withdrawal associated with discontinuation of an infusion of epidural clonidine. *Anesthesiology* 1996;84:729-31.
- Hassenbusch SJ, Gunes S, Wachsman S, Willis KD. Intrathecal clonidine in the treatment of intractable pain: a phase III study. *Pain Med* 2002;3:85-91.

Safety and efficacy of dexmedetomidine as a sedative agent in the intensive care unit

Abstract

Objective: To evaluate the data supporting the use of dexmedetomidine for post-operative sedation as well for its prolonged use in the medical intensive care unit.

Data sources: A search using the PubMed database was done using the following key words: dexmedetomidine, intensive care, cardiac surgery.

Study selection and data extraction: Retained were the randomized prospective studies that evaluated the use of dexmedetomidine in a population of adult patients undergoing sedation in the intensive care unit and that had efficacy as a primary end point. Studies written in languages other than French or English were excluded.

Data analysis: Dexmedetomidine provides light to moderate sedation. However, doses superior to the ones recommended in the product monograph are often necessary as is the addition of other sedative agents. Dexmedetomidine has unique properties among the available agents. It provides light to moderate sedation, tact with patients, and has an analgesic effect that allows a small decrease in opiate requirements even if these do not seem to be clinically significant. By targeting certain patients, the use of this new agent could help prevent the onset of *delirium*, facilitate weaning from mechanical ventilation, and possibly decrease the duration of intubation or mechanical ventilation.

Conclusion: Dexmedetomidine has unique pharmacological properties and has certain advantages over the sedative agents currently available in intensive care. Optimization of current sedation practices should be a priority.

Key words: Dexmedetomidine, intensive care, sedation, *delirium*, mechanical ventilation